

Migrene – årsaksmekanismer

En litteraturstudie



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet
Universitetet i Oslo
2012

Av: Stud.med. Ine Røed
Veileder: John-Anker Zwart, professor i nevrologi,
Nevrologisk avdeling,
OUS, Ullevål Sykehus

INNHALDSFORTEGNELSE

Abstract	s. 3
Innledning	s. 4
Bakgrunn for oppgaven	s. 6
Metode	s. 6
Resultater	s. 7
Aura	s. 7
Hodepine ved migrene	s. 13
Det trigeminovaskulære system og neuropeptider	s. 13
Sensitivisering	s. 15
Serotonin	s. 16
Genetikk	s. 18
Oppsummering/diskusjon	s. 21
Litteraturliste	s. 24

ABSTRACT

Migraine is a common form of headache, and the global prevalence of migraine is 10 %. The pathophysiologic basis for migraine is not fully understood, and throughout history, vascular mechanisms have received considerable attention. This literature survey discusses possible causes of migraine, both headache and aura, and if there are some common underlying cause for these.

Migraine aura is characterized by visual and/or sensory symptoms, or aphasia/dysphasia that occurs before the headache occurs. There is wide acceptance for that aura is caused by cortical spreading depression (CSD), but what leads to CSD is not established. Hypoglycemia, hypoxia and KCl infusion can trigger CSD, and drugs that inhibit CSD appear to prevent migraine aura. Migraine with aura is associated with cardiovascular and cerebrovascular disorders, such as CADASIL.

Activation of the trigeminovascular system is a central part of the pathophysiology behind migraine headache, but the primary cause of this activation is incompletely understood. Other essential elements of the pathophysiology behind migraine headache to be considered are neuropeptides, sensitization, serotonin metabolism and genetics. Familial hemiplegic migraine may be due to mutations in several genes, but it seems that these mutations do not play a major role in susceptibility for common migraine. CSD is thought to be a fundamental mechanism of migraine aura, but it is highly uncertain that the phenomenon is required for headaches to occur.

INNLEDNING

Migrene er den vanligste årsaken til episodisk kraftig hodepine blant voksne. Sykdommen medfører betydelige plager for mange, og den globale prevalensen av migrene er 10 % (1). Migrene er estimert til å være den mest kostbare av alle nevrologiske sykdommer sammen med slag, og koster samfunnet totalt 2 milliarder kroner, beregnet ut fra tall fra 2004 (2). I en rapport fra World Health Organization (WHO) fra 2000, er migrene rangert som nummer 19 på en liste over sykdommer som fører til uførhet for begge kjønn. Sykdommen er rangert som nummer 9 for kvinner, og uførheten gjennom et migreaneanfall er ansett for å være på nivå med aktiv psykose, tetraplegi og demens (3). Målinger av livskvalitet viser at migrenepasienters oppfattelse av sin egen fysiske funksjon og helse er sammenlignbar med pasienter med for eksempel angina og diabetes. Migrenepasienter har også lavere score for sosial fungering, smerte og mental helse, og de rapporterer også en lav grad av overskudd (3).

Migrene kjennetegnes av at hodepinen kommer anfallsvis, og anfallet varer 4-72 timer. Hodepinen er oftest ensidig, og smertene vil være moderate til intense, ledsaget av kvalme eller oppkast, samt lys – og/eller lydskyhet (4). Den vanligste formen er migrene uten aura, og vel 20 % har migrene med aura. Aura er reversible fokale nevrologiske symptomer som vanligvis utvikler seg i løpet av 5-20 minutter og varer mindre enn 60 minutter. Hodepine av typisk karakter for migrene etterfølger vanligvis aurasymptomene (5). The International Headache Society (IHS) har laget et klassifikasjonssystem for hodepine, som først kom i 1988, deretter i en revidert utgave i 2004, ICHD-II – the International Classification of Headache Disorders (6). Dette er et diagnostisk verktøy som kan brukes til å skille mellom mer enn 200 ulike typer av hode – og ansiktssmerter. I ICHD-II er hodepine delt i 3 kategorier:

- Primære hodepiner
- Sekundære hodepiner
- Kranial nevralgi, ansiktssmerter og andre hodepiner.

De primære hodepineformer er en samlebetegnelse på hodepinetyper hvor man ikke kan påvise en underliggende tilstand, mens hos de sekundære hodepineformer vil man kunne påvise en slik tilstand. De ulike typer hodepiner innenfor de 3 nevnte kategoriene utgjør tilsammen 14 ulike hovedtyper hodepine. De primære hodepinene utgjøres av fire kategorier:

- Migrene
- Tensjonshodepine
- Clusterhodepine og andre trigeminale autonome cephalgier
- Andre primære hodepiner

Migrene deles igjen opp i seks:

1. Migrene uten aura
2. Migrene med aura
 - a. Typisk aura med migrene hodepine
 - b. Typisk aura med ikke-migrene hodepine
 - c. Typisk aura uten hodepine
 - d. Familiær hemiplegisk migrene
 - e. Sporadisk hemiplegisk migrene
 - f. Basilar-type migrene
3. Periodiske syndromer i barnealder som er vanlige forløpere for migrene – som for eksempel benign paroxysmal vertigo.
4. Retinal migrene
5. Komplikasjoner til migrene
6. Sannsynlig migrene.

Foruten å klassifisere de ulike typer med hodepine, inneholder ICHD-II også en oversikt over hvilke symptomer som må være tilstede for at en skal kunne gi en pasient diagnosen migrene. For migrene uten aura kreves det at pasienten har opplevet minst 5 anfall som oppfyller følgende kriterier:

1. Hodepineanfall som varer 4-72 timer (ubehandlet)
2. Hodepinen har minst 2 av de følgende karakteristika:
 - a. Unilateral lokalisering
 - b. Pulserende karakter
 - c. Moderat eller alvorlig smerteintensitet
 - d. Forverring av symptomer ved fysisk aktivitet, eller at symptomene forhindrer fysisk aktivitet
3. Ved hodepine må minst ett av følgende være tilstede:
 - a. Kvalme og/eller oppkast
 - b. Lysskyhet og lydskyhet

Det må også utelukkes annen årsak til symptomene.

For migrene med aura trengs det i motsetning til migrene uten aura kun 2 anfall for at kriteriene for diagnosen er oppfylt. Anfallene må oppfylle kriteriene 1-3 nevnt ovenfor, og i tillegg må anfallene oppfylle følgende tilleggskriterier:

1. Aura som består av minst ett av følgende, men ingen motorisk svakhet:
 - a. Fullt reversible visuelle symptomer som flimrende lys, flekker eller linjer, og/eller tap av syn
 - b. Fullt reversible sensoriske symptomer
 - c. Fullt reversibel dysfasisk taleforstyrrelse
2. Minst to av de følgende:
 - a. Homonyme visuelle symptomer og/eller unilateralt sensoriske symptomer
 - b. Minst et aurasymptom utvikler seg gradvis over 5 minutter
 - c. Hvert symptom varer over fem minutter og under 60 minutter
3. Hodepine som oppfyller kriteriene 1-3 nevnt under migrene uten aura ovenfor begynner i auroperioden eller følger aura innen 60 minutter.

Også for migrene med aura gjelder det at annen årsak må være utelukket.

BAKGRUNN FOR OPPGAVEN

Migrene er en sykdom som rammer en betydelig andel av befolkningen, og likevel er det begrenset hva vi vet om årsakene til denne formen for hodepine, og fremdeles har vi problemer med å forklare hvorfor migreaneanfall oppstår. Denne oppgaven tar kort for seg hva migrene er og omfanget av sykdommen. Hoveddelen omhandler ulike årsaksmekanismer til migrenehodepine og aura, og det diskuteres underveis rundt vaskulære og nevrogene årsaker i forhold til hverandre, med konklusjon og oppsummering til slutt.

METODE

Den første delen av oppgaven omhandler aura ved migrene og mulige årsaker til fenomenet. Det ble gjennomført flere søk på PubMed for å samle informasjon og artikler til denne delen av litteraturstudien. Søkeordene "migraine AND aura AND pathophysiology", "migraine AND cortical spreading depression" og "aura AND cortical spreading depression" ble brukt, med henholdsvis 1900 treff, over 500 treff og nesten 500 treff. I tillegg til disse søkene, ble også søkeordene "aura AND genetics

AND migraine” brukt, da med nesten 900 treff. Av alle disse treffene, ble det forsøkt å hente ut artikler med best relevans og kvalitet.

Den andre delen tar for seg årsaker og mekanismer bak migrenehodepinen, og her ble det også gjort søk i PubMed. Søkeordene som ble brukt var ”migraine AND pathophysiology AND headache” med 3700 treff, ”migraine AND trigeminovascular” med 300 treff, ”migraine AND neuropeptids” med 700 treff, ”migraine AND sensitization” med 280 treff, ”migraine AND serotonin” med 3000 treff, og ”migraine AND genetics” med 1900 treff. Sammen utgjør dette svært mange treff, og alle artikler har ikke vært av like stor betydning for denne litteraturstudien, og derfor har de mest relevante arbeidene blitt trukket ut.

Resultatdelen tar kun for seg hva man har kommet frem til, og det diskuteres ikke her metodebruk i hver enkelt studie og artikkel. De aller fleste artikler som er brukt i denne studien er hentet fra tidsskrifter som Cephalalgia, Brain, Lancet, Headache, British Medical Journal og Annals of Neurology.

RESULTATER

Aura

Migrene med aura kjennetegnes av at aura oppstår før hodepinefasen. Aura er en fokal nevrologisk forstyrrelse, og kan bestå av enten visuelle eller sensoriske forstyrrelser eller afasi/dysfasi (4). Synsforstyrrelsenearter seg som oftest som lysende sikksakklinjer som beveger seg, eller i form av lyse prikker. Det kan også oppstå synsfeltutfall, såkalte skotomer (4). Den sensoriske formen for aura kan gi seg uttrykk i ensidige parestesier, pareser, svimmelhet, forvirring eller redusert bevissthet (4). I 1944 beskrev fysiologen Leão et nevrologisk fenomen som ble kalt for cortical spreading depression. Han observerte at en liten stimulus, som et strømstøt mot hjernebarkens overflate, kunne føre til en bølge av en rask utladning, fulgt av senket aktivitet i hjernecellene av lengre varighet (7). Dette fenomenet ble i senere tid linket til aura ved migrene, og i 1994 kom Lauritzen med en oversiktsartikkel som beskriver fenomenet inngående. Han beskriver cortical spreading depression som en kortvarig depolariseringsbølge som beveger seg over cortex med en fart på 3-5 mm/min. En rask fase med excitasjon forløper reaksjonen, som umiddelbart blir fulgt av en forlenget senket aktivitet i nervecellene, synkront med en svikt i ionehomeostasen i

hjernen, efflux av excitatoriske aminosyrer fra nerveceller og økt energimetabolisme (8). Lauritzen foreslår at utviklingen av CSD (cortical spreading depression) hos migrenepasienter trigger aura, endringene i cerebral perfusjon og muligens også hodepinen ved migrene. CSD er for det meste blitt induert i grå substans, i cortex, hippocampus og cerebellum i en mengde forskjellige dyrearter. Det er blitt observert i humant cortikalt vev, og dette understøtter at CSD kan inntreffe hos mennesker. I eksperimenter vil fremkallelse av CSD avhenge av vevet og hvilke triggerfaktorer som er involvert (8). Hypoglykemi og hypoksi senker terskelen for at CSD kan inntreffe. Man kan for eksempel trigge CSD ved å injisere høykonsentrert KCl. Kalium spiller en sentral rolle for CSD, og man antar at en forstyrrelse av kaliumhomeostasen vil føre til at det aktuelle hjerneområdet vil være mer sårbart, i form av at det lettere vil oppstå CSD. Hos mennesker er antallet gliaceller versus nerveceller lavest i visuelle cortex, og derfor vil man forvente at human CSD vil initieres i occipitallappen, da clearance av kalium i hjernen i stor grad er avhengig av gliaceller. Dette stemmer godt med at visuell aura er svært vanlig ved migrene (8). Migrene er mer vanlig blant kvinner enn hos menn, og en mulig bakgrunn for dette kan illustreres ved at en studie har påvist at hunnmus er mer mottagelige for cortical spreading depression enn det hannmus er (9).

Tonabersat er et benzopyran derivat, som kan hemme CSD (10). Betydelige mengder med nitrogenoksid (NO) blir frigjort ved CSD, noe man tror er en viktig trigger for primære hodepiner, og tonabersat hemmer denne frigjøringen gjennom en ukjent mekanisme (11). Studier tyder også på at tonabersat reduserer CSD-indusert cerebral vasodilatasjon (12). Tonabersat trekker ikke sammen isolerte blodårer fra mennesket, men hemmer trigeminalt induerte kraniovaskulære virkninger (10). Forsøk på dyr viser at tonabersat kan ha et betydelig terapeutisk potensial i behandlingen av CSD ved migrene (12). Akkurat som tonabersat, så hemmer også topiramat CSD i katt og rotte (10). Topiramat er et velkjent medikament mot migrene, og hemmer trigeminale neuroner aktivert av nociceptive intracraniale afferenter, men ikke gjennom noen lokal mekanisme i det trigeminovaskulære kompleks (10). Det ser ut til at medikamenter som hemmer CSD, spesielt gjennom å blokkere natrium ionekanaler, er veien å gå for å forebygge aura ved migrene. En studie så på responsen på blokkere for ionekanalene for natrium, for spenningsavhengig ionekanal for kalsium og for ATP-aktivert kalium ionekanal (13). Endringer i rCBF (regional cerebral blood flow)

som en konsekvens av mekanisk induisert CSD blir stoppet av natrium ionekanal blokkade, både hos katter og rotter. Blokkere av spenningsavhengig ionekanal for kalsium og for ATP-aktivert kalium ionekanal hadde derimot liten effekt. Studien viser altså at det er hovedsakelig natrium ionekanaler som er involvert ved rCBF som er induisert ved mekanisk stimulering (13). Topiramat reduserer frekvensen av aksjonspotensialet som genereres når nevronene utsettes for en forlenget depolarisasjon, hvilket indikerer en blokkade av spenningssensitive natriumkanaler (14). I tillegg til natriumionbaserte mekanismer, ser det ut til at antagonister av glutamat-reseptoren α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionat (AMPA) og agonister av γ -aminosmørsyre (GABA)_A og GABA_B, har en effekt på CSD (15). Disse tre har alle evnen til å hemme CSD-assosierte endringer i cerebral blodgjennomstrømning hos rotte og katt (15). Topiramat øker GABA-aktiviteten ved noen typer GABA –reseptorer, og motvirker svakt den eksitatoriske aktiviteten av kainat/AMPA-subtypen av glutamatreseptorer (14).

Studier av cerebral blodgjennomstrømning understøtter teorien om at aura har sin årsaksbakgrunn i cortical spreading depression, men man vet lite om hvorfor CSD oppstår og hvordan det sprer seg (16). Ionekonsentrasjonene på utsiden og innsiden av nervecellene endrer seg drastisk forutgående for depolariseringen som initierer CSD (7). Endringene i ionekonsentrasjonene er flere, men felles for de alle er at de fører til økt eksitabilitet (7). CSD er karakterisert av nærmest komplett neuronal depolarisering, redusert membranresistens og redistribusjon av ioner over cellemembranene (17). Gliaceller blir også depolarisert, men gjennom en annen mekanisme. Membranpotensialet til gliacellene domineres av den økende konsentrasjonen av kalium. Ved CSD oppstår det et overskudd av kalium fra den kortikale overflaten, og det er påvist ved ione-selektive mikroelektroder at det oppstår en meget stor økning av kalium ved CSD (17). Ved CSD mister nervecellene kalium og organiske anioner, inkludert glutamat, til interstitialvæsken. Glutamat frigjøres også fra gliacellene. Samtidig øker Na^+ , Ca^{2+} og Cl^- netto inne i nervecellene, mens konsentrasjonen av disse reduseres på den kortikale overflaten (17). Man kan da tenke seg at det er mulig å indusere CSD ved å øke ekstracellulært kalium eller ved å hemme Na^+/K^+ -ATPase. Kalsiumioner spiller trolig også en rolle i forhold til CSD, men dette er ikke fullstendig forstått. Med CSD følger det en

kalsiumbølge gjennom astrocyttene, dette er blant annet vist gjennom å studere snitt fra neocortex hos mus (18). CSD bestemmer hastigheten på den ledsagende kalsiumbølgen gjennom astrocyttene, men den astrocyttiske kalsiumbølgen trenger gjennom et større område enn CSD (18). Bildet er dog ikke fullstendig, da det er vist at CSD kan inntreffe uten en slik kalsiumbølge. I en studie hvor snitt fra hippocampus hos rotter ble inkubert i kalsiumfri væske, observerte man fremdeles CSD, selv om det ikke var noen kalsiumbølger tilstede (19).

Sekundært til dette elektrofysiologiske fenomenet, er det også påvist at det skjer forandringer i blodsirkulasjonen i pia mater. Først opptrer det en kort fase med økt blodstrøm under depolariseringsfasen, og når nervecellene er repolariserte, inntreffer det en nedsatt blodperfusjon som sprer seg over hjernebarken. Dette kalles for spredende oligemi (7). Etter en periode med oligemi, er den cerebrovasculære responsen på hyperkapni hos pasienter redusert, mens autoreguleringen er intakt (10). Det er gjort målinger av regional cerebral blood flow (rCBF), og disse viser unike endringer hos pasienter både med provoserte og spontane migreaneanfall (8). Forskjellene i symptomer mellom de to typene anfall er av mindre betydning, og man antar at endringene i rCBF ved spontane og provoserte migreaneanfall er nokså like. Ved begynnelsen av et migreaneanfall synker rCBF i den bakre delen av hjernen. Dette sprer seg til parietal – og temporallappene med en fart på 2-3 millimeter/min de neste 30-60 minuttene, og spredningen følger den cortikale overflaten. Ved migreaneanfall som ble provosert frem ved angiografi, opptrådte aurasymptomene tidlig i spredningsfasen av oligemien, og varte i 15-30 minutter og forsvant deretter (8). Hypoperfusjonen fortsatte å spre seg samtidig med at pasientene utviklet migrenehodepine (8). Ved undersøkelse av spontane anfall viste Lauritzen i 1987 at kortikal blodperfusjon var redusert ved begynnelsen av perioden med hodepine, etter at aurasymptomene var helt borte (8). Den siden av hodet hodepinen oppstår i, er vanligvis den siden hvor de vaskulære endringene skjer (20). I 1990 publiserte Olesen og medarbeidere en studie hvor de undersøkte blodgjennomstrømningen under migreaneanfall med nukleærmedisinske undersøkelser. Studien viste at hodepine oppstod etter aura hos 56 pasienter og simultant med aura hos 1 pasient, men at hodepinen ikke var tilstede før hypoperfusjon hos noen av pasientene. I den tidlige fasen av hodepinen, var rCBF fokalt redusert hos 34 pasienter. Hos 7 pasienter var blodgjennomstrømningen normal, og hos 2 pasienter var det økt

blodgjennomstrømning (20). I senere faser av anfallet var hyperperfusjon og hodepine tilstede samtidig, og hyperperfusjon ble også observert hos flere pasienter med svak eller ingen hodepine. Hyperperfusjon ble også observert før hodepinen. Disse funnene førte til at teorien om at migrenehodepine er et direkte resultat av vaskulære forandringer, sto svakere.

Migreneanfall med aura er assosiert med underliggende arvelige cerebrovaskulære sykdommer, som for eksempel cerebral autosomal dominant arteriopat med subcortikale infarkter og leukoencefalopati (CADASIL) (16). Denne sykdommen er den vanligste arvelige årsaken til slag og vaskulær demens hos voksne. 20-40 % av pasienter med CADASIL har migrene med aura, en andel som er fem ganger høyere enn bakgrunnspopulasjonen (21). Migrene uten aura har samme frekvens hos pasienter med CADASIL som hos bakgrunnspopulasjonen. Sykdommen presenterer seg vanligvis først med migrene med aura som første symptom, rundt 30-årsalder (21). Anfalletne arter seg typisk for migrene, men så mange som 50 % av pasientene med CADASIL har atypiske migreneanfall med basilar, hemiplegisk eller forlenget aura. Sykdommen utvikler seg videre, og symptomene som da oppstår er subcortikale iskemiske hendelser, humørforstyrrelser – og svingninger, apati og kognitiv svikt. CADASIL er en autosomal dominant sykdom som er forårsaket av mutasjoner i NOTCH3. Dette genet koder for en transmembran reseptor bestående av 2321 aminosyrer. Over 95 % av mutasjonene er missense mutasjoner (21). NOTCH3 uttrykkes i vaskulære glatte muskelceller, hovedsakelig i små arterier. Genetisk tilpassede mus uten NOTCH3 har betydelige strukturelle defekter av små arterier, på grunn av endret differensiering og modning av arterielle glatte muskelceller (21). Autoreguleringen av blodgjennomstrømninger er i tillegg defekt, sammen med defekt regulering av vaskulær myogen tonus (21).

I tillegg til den mulige sammenhengen migrene med aura har med CADASIL, er det funnet en assosiasjon mellom patent foramen ovale (PFO) og migrene i flere studier (16). En populasjonsbasert studie viste at middels til store høyre-til-venstre shunter i hjertet var en uavhengig risikofaktor for blant annet hjerneinfarkt hos pasienter med migrene med aura (16). PFO er et resultat av en inkomplett sammenvoksning av septum primum og septum secundum som normalt inntreffer etter fødsel, når trykket i venstre atrium i hjertet overstiger trykket i høyre atrium (22). PFO er en vanlig

tilstand, og inntreffer hos omtrent en fjerdedel av befolkningen. PFO kan opptre både som årsak og trigger for migrene med aura. PFO er mer vanlig hos pasienter med migrene med aura enn bakgrunnsbefolkningen, og migrene med aura er vanligere hos pasienter med PFO, men det ser ikke ut til at PFO er mer vanlig hos pasienter med migrene uten aura (22). Enkelte studier har vist at migrenepasienter med aura kan ha effekt av lukning av PFO (22). Det er ikke kjent hvilke patofysiologiske mekanismer som fører PFO og migrene med aura sammen, men flere studier har vist at en bakenforliggende årsak kan være mikroembolier (23). Mikroembolier av luft kan trigge CSD uten å forårsake infarkt hos mus. Det er mulig at paradoksal embolisering kan være sammenhengen mellom høyre-til-venstre shunter og migrene med aura (23). Hvis disse funnene kan overføres til mennesker, kan det være at en andel av pasienter med migrene med aura tilhører et sykdomsspekter av hypoperfusjonstilstander sammen med TIA og stille infarkter (23).

Pasienter med migrene med aura har to ganger større risiko for å bli rammet av et iskemisk slag enn bakgrunnspopulasjonen, og risikoen er høyest for kvinner under 45 år, spesielt hvis disse også røyker og/eller bruker p-piller (24). Risikoen for hjerneslag er økt hos pasienter med både migrene med aura og uten aura, men risikoen for hjerneslag hos migrenepasienter med aura er økt selv når man kontrollerer for de klassiske vaskulære risikofaktorene (25). Dessuten kan migrene med aura i sjeldne tilfeller føre til slag direkte, såkalt migrenøst infarkt (5). I tillegg til hjerneslag, er migrene med aura også assosiert med andre iskemiske hendelser som myokardinfarkt og angina, sammen med retinal og dermal vaskulopati (26). Migrenepasienter har høyere prevalens av kardiovaskulære risikofaktorer som hypertensjon, diabetes og hyperlipidemi (27), men årsaken til den økte forekomsten av kardiovaskulære risikofaktorer og sykdom er fremdeles ukjent, dog er det foreslått at det kan finnes felles genetiske faktorer for migrene og kardiovaskulær sykdom (28). Denne påstanden understøttes av det faktum at migrenepasienter oftere har en familiehistorie med tidlig hjerteinfarkt (28).

Assosiasjonen mellom CADASIL og PFO med migrene med aura understøtter teorien om vaskulære endringer som årsak til aura og CSD (16), sammen med andre sykdommer og tilstander som også er assosiert med migrene med aura (29). Slag, disseksjon av arteria vertebralis og carotis, punksjon av arteria carotis, arteriovenøse

malformasjoner i hjernen og andre arvelige tilstander enn CADASIL (f.eks. arvelig vaskulær retinopati og Col4A1 mutasjoner) er komorbiditeter med migrene med aura (29).

Hodepine ved migrene

Det trigeminovaskulære system og neuropeptider

CSD kan også føre til hodepine gjennom det trigeminovaskulære system. Det trigeminovaskulære system består av nevroner i nervus trigeminus som innnerverer cerebrale blodkar (4). Nervus trigeminus med ganglion trigeminale består av tre deler, hvorav den ene delen, nervus ophthalmicus, gir opphav til umyeliniserte nervefibre som omgir store cerebrale kar, kar i pia mater, store venøse sinuser og dura mater (10). I de bakre deler av kraniet kommer nervefibrene til kar fra de øverste spinale nerver (4). Trigeminal fibre som innnerverer cerebrale kar kommer fra neuroner i ganglion trigeminale som inneholder substans P og calcitonin gen-relatert peptid (CGRP), som begge frigjøres når ganglion trigeminale blir stimulert hos mennesker (10). Ganglion trigeminale inneholder bipolare nerveceller, hvor den perifere fiberen danner en synaptisk forbindelse med blodårer, og andre kraniale strukturer, spesielt smerteførende store kraniale blodårer og dura mater (30). Den sentrale fiberen danner synapse med caudale del av hjernestammen eller øvre del av cervikale ryggmarg (30). Studier har vist at nervus trigeminus er den afferente hovedveien for smerte fra blodårer og dura mater (30). Nervus trigeminus innnerverer hovedsakelig forhjernen, men strekker seg også bakover mot arteria basilaris, hvor de mer caudale blodårene blir innnervert av dorsalerøttene C2 og C3, som danner synapse med trigeminale neuroner (30). Det trigeminovaskulære system med interaksjon mellom nerver og blodårer er nødvendig som bakgrunn for å sette en forbindelse mellom smerte og cerebral blodkarendring (7). Som nevnt tidligere, er det funnet flere vasodilaterende peptider i cellekroppene til trigeminale neuroner som innnerverer blodårer (30). CGRP er den mest potente vasodilatortransmitteren som er identifisert i cerebral sirkulasjon, og er assosiert med en økning i cAMP i åreveggen, og dette fører mest sannsynlig til en hyperpolarisering gjennom kalsiumkanaler, da ATP-sensitive kaliumkanaler (30). Substans P er også et kraftig vasodilaterende peptid, og kan i motsetning til CGRP også dilatere vener in situ (30). In vitro studier har vist at substans P kan frigjøres av kalium, capsaicin eller elektrisk stimulering, og isolerte cerebrale blodårer fra mennesker relaxerer ved tilsetning av substans P, da

konsentrasjonsavhengig (30). Neurokinin A kan også dilaterere cerebrale blodårer, men er kun en tidel så effektiv som det substans P er (30). Aktivering av meningeale trigeminovaskulære afferenter fører til aktivering av neuroner i pars caudalis av den trigeminale kjernen (31). Hit kommer også smertesignaler fra de to øverste cervikale nerverøttene, og sammen kalles dette for det trigeminocervikale hjernestammekomplekset. Signalene føres videre til talamus og deretter storhjernen, hvor oppfattelsen av smerte finner sted (31). Det er også forbindelser til andre steder, som hypothalamus og periakveduktale grå substans (31). Aktivering av det trigeminovaskulære system fører til frigjøring av de vasoaktive peptidene nevnt ovenfor. Dette fører til lokal utvidelse av blodkar, proteinlekkasje og lekkasje av væske fra postkapillære venuler, som fører til ødem (10). Peptidene fører også til frisetting av proinflammatoriske substanser fra mastceller i dura, dette kalles for nevrogen inflammasjon (31). Det er til en viss grad akseptert at endringene nevnt ovenfor kan forårsake smerte, men det er ikke klart om disse endringene er nok alene (10). Den nevrogene betennelsen hemmes av blokkere av substans P og neurokinin A, men migrenehodepinen oppstår likevel (10). Hva angår CGRP, har en studie vist at CGRP antagonist BIBN 4096 BS har effekt på hodepinen som oppstår ved migrene (32). BIBN 4096 BS hadde behandlingseffekt på migrenehodepinen opp til seks timer etter at hodepinen først startet. Intravenøs infusjon av CGRP utløste migrenelignende hodepine hos 8 av 10 pasienter med tidligere migreaneanfall, og sumatriptan normaliserte de forhøyede nivåene av CGRP, som førte til at hodepinen gikk over (32).

Det ser ut til at vasodilatasjonen som oppstår ved migrene er et fenomen som ikke er nødvendig eller alene nok til at hodepinen skal oppstå (33). Nitroglyserin kan utløse migreaneanfall med hodepine, men det er vist med 3 Tesla MRA (magnetic resonance angiography) at det ikke oppstår noen endring i blodårenes diameter under selve migreaneanfallet, kun under infusjonen av nitroglyserin (33). Dette er observert for arteria meningeal media, arteria carotis externa, arteria carotis interna, arteria basilaris og arteria cerebri posterior (33). Dette understreker det faktum at det ikke er noen lett forståelig kobling mellom migrenehodepine og forandringer i hjernens blodkar, men heller at sammenhengen mellom disse er svært sammensatt. Det er også slik at det er mulig å forårsake dilatasjon av blodkar uten noen påfølgende hodepine. VIP (vasoactive intestinal polypeptide) er et kraftig vasodilaterende peptid (10). I

utgangspunktet ville man kunne tenke seg at dette peptidet skulle føre til migreaneanfall hos migrenepasienter, men i en randomisert, dobbelt-blind studie hvor 12 pasienter fikk VIP intravenøst, observerte man at VIP førte til en betydelig dilatasjon av kraniale arterier, men trigget ikke migreaneanfall hos migrenepasienter (34). Slike studier utgjør et argument mot en rent vaskulær årsak til migrene, men på den annen side er det også vist at PACAP-38, som ligner VIP, kan indusere migrenelignende anfall hos pasienter med migrene uten aura (35). Pituitary adenylate cyclase activating peptide-38 (PACAP-38) er en vasoaktiv neurotransmitter som er sterkt vasodilaterende, som finnes i sensoriske fibre i nervus trigeminus, og parasympatiske perivaskulære nervefibre. Schytz et al viste i 2009 at infusjon av PACAP-38 fører til hodepine og vasodilatasjon både hos friske deltakere og migrenepasienter. Diameteren til arteria temporalis superficialis ble målt med ultrasonografi under sykehusdelen (første 2 timer etter infusjon) av studien, og PACAP-38 førte til en maksimal økning på 37,5 % i diameter 20 minutter etter oppstart av infusjonen. PACAP-38 –infusjon førte til hodepine hos alle friske deltakere og hos 11 av 12 migrenepasienter. De fleste av anfallene inntraff seks timer etter oppstart infusjon, PACAP-38 førte altså til forsinkede migrene-lignende anfall (35).

Sensitivisering

De nevrobiologiske mekanismene som ligger til grunn for fenomenet sensitivisering er uhyre komplekse, og forståelsen av disse er mangelfull. Allodyni er en overdrevet reaksjon på stimuli som vanligvis ikke er skadelige, for eksempel berøring, og opptrer ofte hos migrenepasienter (36). Så mange som 2/3 av migrenepasienter plages av allodyni (10). Allodyni er et resultat av at nerveceller i det somatosensoriske sentralnervesystemet er blitt hypereksitabile. Man tenker seg at dette er et resultat av at gjentatt smertestimuli over tid fører til en reversibel økning av eksitabilitet og synaptisk effektivitet i smertebanene i CNS (36). En slik sentral sensitivisering fører til at evnen til å tåle smerte blir dårligere, og at det i mindre grad er nødvendig med nociceptoraktivering for at pasienten skal oppleve smerte, og at berøringsimpulser kan videreformidles som smerteimpulser (7). Sensitivisering som fenomen hos migrenepasienter skyver patofysiologien bak migrenehodepine i retning av CNS, da allodyni ved migrene ofte sprer seg utenfor det smerterefererte området (37). Hos migrenepasienter som opplever allodyni, er det alltid økt følsomhet i huden i pannen

på den siden av hodet som hodepinen sitter i, men 28 av 33 pasienter opplevde også allodyni utenfor det smerterefererte området, det vil si for eksempel kontralaterale side av hodet der hodepinen satt, begge sider av hodet og ipsilaterale underarm, og bilateralt for både hode og underarmer (37). Disse funnene understøtter at sensitiviseringen er sentral ved allodyni hos migrenepasienter, da det ser ut til at høyere ordens nevroner har senket terskel for smertetransmisjon. Kort tid etter at initial aktivering av perifere nociceptorer inntreffer, blir disse sensitivisert, og det er denne sensitiviseringen som danner bakteppet for symptomene på intrakranial hypersensitivitet (38). Impulsene fra nociceptorene aktiverer andre ordens neuroner og initierer deres sensitivisering, som fører til kutan allodyni på ipsilaterale side av hodet (38). Videre vil køen av impulser fra andre ordens neuronene aktivere og sensitivere tredje ordens neuroner, og som følge av dette oppstår det kutan allodyni på kontralaterale side av hodet og ipsilaterale underarm (38).

Serotonin

Serotonin har over flere tiår vært betraktet som en viktig del av patofysiologien bak migrene. Serotonin (5-hydroksytryptamin, 5-HT) er en neurotransmitter av typen monoamin, som kan endre smerteformidlingen i dorsalthornet (39). Tidligere trodde man at det forløp et stort forbruk av serotonin under migreaneanfall, og at man kunne vise dette ved hjelp av å måle nivået av 5-HT i blod og metabolitten 5-HIAA (5-hydroksyindoleeddiksyre) i urin (7). Senere studier har ikke kunnet reproducere funn av en hyposerotoninerg status ved migrene, som lavt nivå av serotonin i blod, eller stor utskillelse av serotoninens metabolitter i urin (40). I tillegg er omtrent 90 % av kroppens totale serotonin lokalisert i enterochromaffine celler i GI-traktus, hvor serotonin er viktig for å regulere peristaltikk (41). Det er også slik at serotonin ikke passerer blod-hjerne-barrieren, slik at serotonininnivået som måles perifert, forteller lite om hjernens serotonininnivå (7).

Serotonin i hjernen utgjør rundt 1 % av kroppens totale serotonin, og selv om dette høres svært lite ut, er serotonin en viktig neurotransmitter (42). Virkningen av serotonin er svært sammensatt. Stoffet kan fremkalle både eksitasjon og inhibisjon, dette kommer an på hvilke serotoninreseptorer som blir stimulert (43). Det er sju 5-HT reseptorfamilier (5-HT₁- 5-HT₇), med flere varianter av hver, mer enn 14 subtyper (43). Serotonin skilles ut av nevroner som er samlet i små grupper som er lokalisert

gjennom hele hjernestammen, og disse kalles for rafekjernene. Aksonene til rafekjernene er meget forgrenede og når dermed store deler av CNS, spesielt ryggmargens bakre horn og hypothalamus (7). De dorsale rafekjernene koordinerer eksitabiliteten i forskjellige områder av cortex (44), og de serotonerge nevronene i rafekjernene er mer aktive i våken tilstand enn under søvn (43). Hjernens serotonininnivå fluktuerer gjennom døgnet, og årsaken til dette er at de dorsale rafekjernene påvirkes av circadiane rytmer (7). Menstruasjonsyklusen spiller også inn på serotonininnivået, da det er østrogenreseptorer i nucleus raphe dorsalis nær de serotoninerge nervecellene, og endringer i østrogennivå vil dermed påvirke forløpet av migrene hos kvinner månedlig og gjennom livet (45). Det ser ut til at de serotoninerge nervecellene i nucleus raphe dorsalis er avhengig av tre andre systemer for å fyre, og at disse samlet fører til en eksitasjon av de serotoninerge neuronene (46). Ved å øke fyringsraten demper serotoninerge nerveceller eksitatoriske virkninger av ulike stimuli, og dermed kan en tenke seg at lavt nivå av serotonin i hjernen kan føre til økt kortikal eksitabilitet i perioder, som igjen kan føre til migrenehodepine (7).

Sammenhengen mellom migrenehodepine og serotonin er kompleks, og man har fremdeles ikke kommet frem til akkurat hvilken rolle serotonin spiller i patofysiologien bak migrene, men et av de største argumentene for at serotonin har en viktig betydning, er at de fleste triptaner virker relativt selektivt på 5-HT_{1B/1D} - reseptoren (10). Triptanene er 5-HT_{1B/1D} – reseptor – agonister, og er effektive for å behandle nevrovaskulære hodepiner som migrene og cluster hodepine (47). Triptanene demper migrenehodepine gjennom tre hovedmekanismer; kranial vasokonstriksjon, neuronal inhibisjon perifert og inhibisjon av transmisjon gjennom andre ordens nevroner i det trigeminocervikale kompleks (48). På de intrakraniale blodårene finnes 5-HT_{1B} – reseptor, og 5-HT_{1D}- reseptor finnes presynaptisk i de trigeminale nerveendene (7). Det er uenighet rundt hvor stor betydning man skal tillegge triptanenes evne til vasokonstriksjon, og hvorvidt det hovedsakelig er vasokonstriksjon som fører til smertelindring (7). En studie undersøkte endringer i diameter i ekstrakraniale arteria meninge media og intrakraniale arteria cerebri media før og under migreaneanfall og etter behandling med sumatriptan, som er en 5-hydroxytryptaminagonist (49). Studien viste at migreaneanfall var assosiert med dilatasjon av både arteria meninge media og arteria cerebri media. Ved administrasjon

av sumatriptan observerte man bilateral vasokonstriksjon av arteria meningea media og en samtidig lindring av hodepine, mens diameteren av arteria cerebri media forble uendret (49). Ved migreneanfallet med ensidig hodepine var det dilatasjon av arteria meningea media og arteria cerebri media kun på siden med hodepine, mens ved dobbeltsidig hodepine oppstod det bilateral vasodilatasjon av begge arteriene, og disse funnene drar i retning av at migrene uten aura er assosiert med dilatasjon av ekstra- og intracerebrale arterier, og at hodepinen er lokalisert på samme sted som vasodilatasjonen finner sted (49). Sumatriptan fører til kontraksjon av ekstracerebrale kar, og en påfølgende lettelse av hodepine, og dette støtter oppfatningen om at triptaner utøver sin anti-migrene effekt gjennom vasokonstriksjon, men at dette ikke utgjør hele bildet (16). Flere triptaner er også 5-HT_{1F} - reseptor agonister, for eksempel naratriptan, og dette stoffet har ingen karkontraherende egenskaper (10). Lasmiditan er en ny selektiv 5-HT_{1F} - reseptor agonist, og har effekt på migrenehodepine gjennom nevrogene mekanismer, uten at den påvirker blodkar i hjernen i noen retning (50), slik at siste ord er ikke sagt i debatten rundt betydningen av vaskulære og nevrogene mekanismer som årsak til migrenehodepine og effekt av triptaner.

Genetikk

Det har lenge vært klart at migrene har en arvelig komponent, men hvor viktig og avgjørende denne er, er fremdeles usikkert. Det er kjent at mange pasienter med migrene ofte har førstegradsslektninger som også plages av migrene (10). Russel og Olesen undersøkte 378 migrenepasienter med 1109 førstegradsslektninger, og fant at sammenlignet med den generelle populasjonen, hadde førstegradsslektninger av migrenepasienter uten aura 1,9 ganger større risiko for migrene uten aura og 1,4 ganger større risiko for migrene med aura (51). Førstegradsslektninger av pasienter med migrene med aura hadde nesten 4 ganger større risiko for migrene med aura og ingen økt risiko for migrene uten aura. Førstegradsslektninger av deltakere som aldri hadde hatt migrene hadde ingen økt risiko for utvikling av verken migrene med eller uten aura. Ut fra resultatene av denne studien kan det se ut til at migrene med og uten aura har noe forskjellig etiologi, hvor migrene med aura sannsynligvis har en større arvelig komponent enn migrene uten aura (51). Også gjennom tvillingstudier har en forsøkt å undersøke betydningen av arvelige faktorer versus miljøfaktorer, og et eksempel på en slik tvillingundersøkelse er en dansk studie gjennomført av Gervil et

al. For å undersøke genetiske og miljømessige faktorer i etiologien bak migrene uten aura, ble 1013 monozygotiske tvillingpar og 1667 dizygotiske tvillingpar av samme kjønn trukket ut fra et tvillingregister, og intervjuet over telefon med en deltakerandel på 87 % (52). Konkordansraten for monozygote tvillinger var signifikant høyere enn for dizygotiske tvillinger, 28 % mot 18 %, som kan tyde på at det er en betydelig genetisk faktor for migrene uten aura (52). For migrene med aura er konkordansraten 34 % for monozygote tvillinger, og 12 % for dizygotiske tvillinger, som igjen forteller oss at det er en viktig genetisk faktor ved migrene, men at genetikken ikke utgjør hele etiologien, da konkordansraten tross alt er mindre enn 100 % for både dizygotiske og monozygotiske tvillingpar (53).

De vanlige migreneformene har sannsynligvis en polygen arvegang (4), i motsetning til en meget sjelden form for migrene, familiær hemiplegisk migrene (FHM), som er en autosomal dominant arvelig sykdom (5). ICHD-II kriteriene for FHM er at kriteriene for migrene med aura er oppfylt, at det inngår hemiparese i auraen, og at denne kan være forlenget, sammen med at en førstegradsslektning også må ha identiske anfall (5). Genet for FHM er lokalisert på kromosom 19p13 (54), og for 15 år siden ble det vist at FHM er forårsaket av missense mutasjoner i CACNA1A-genet, som koder for en del av en spenningsstyrt kalsiumkanal, $Ca_v2.1$ (55). Mutasjonene fører sannsynligvis til neuronal hypereksitabilitet (55), og hos mus med human FHM R192Q mutasjon er det vist en økt mottagelighet for CSD (56). Dette kan ha sammenheng med at de hyperaktive kalsiumkanalene fører til økt mengde glutamat i synapsespalten (57). Det er en mulighet for at genet på kromosom 19p13 er involvert i etiologien ved vanlige former for migrene med og uten aura, og ikke bare ved FHM (58). Dog har flere studier ikke funnet noe grunnlag for å hevde at mutasjonene ved FHM er involvert ved vanlig migrene (59). Det er lokalisert to andre loci for FHM, og FHM2 er forårsaket av mutasjoner i et gen, ATP1A2, som koder for Na^+/K^+ -ATPasen (55). Årsaken til FHM3 er mutasjoner i SCN1A-genet, som koder for en spenningsstyrt natriumkanal (55). Som for FHM1 fører disse mutasjonene til økt frigjøring av glutamat og økt neuronal eksitabilitet (55).

Som tidligere nevnt, spiller serotonin en viktig rolle i patofysiologien bak migrene, men det er usikkert akkurat hva denne rollen består i. Det er blitt rapportert om en mulig genetisk bakgrunn knyttet til serotoninmetabolisme, og at dette utgjør en del av

patogenesen bak migrene (60). Man tror serotoninaktivitet blir regulert av en funksjonell polymorfisme innen promoterregionen for serotonintransportergen, 5-HTT gene-linked promoter region, 5-HTTLPR (60). 5-HTTLPR står for den primære mekanismen for reopptak av serotonin etter frigjøring ut i synapsespalten, og er derfor nødvendig for hjernens serotoninhomeostase (61). Det er vist at den lange versjonen, L, av 5-HTTLPR-allelet fører til dobbelt så mange serotonintransportører som den korte versjonen, S (60). En assosiasjonsstudie med 197 migrenepasienter viste at det er en sammenheng mellom 5-HTTLPR og migrene med aura (61). Det er imidlertid motstridende funn på dette området, og en metaanalyse fra 2010 finner ingen generell assosiasjon mellom 5-HTTLPR og migrene hos europeere og asiater, men fant at europeiske kvinner med S-allelet hadde en økt risiko for migrene (OR: 2,02) (62).

En rekke forskjellige gener er blitt knyttet til migrene gjennom kasus-kontroll assosiasjonsstudier, for eksempel varianter av gener som koder for østrogen, progesteron, insulinreseptorgener, genet for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), og promotorvarianter av tumornekrosefaktor alfa, angiotensin-converting enzyme (ACE), low-density lipoprotein reseptor og HLA-DRB1-gener (55). Dog er de fleste av disse studiene enkeltstudier, og funnene er derfor usikre (55).

Nyere forskning har identifisert genetiske risikofaktorer for vanlige former for migrene gjennom genomvide assosiasjonsstudier (genome-wide association studies GWAS), og i 2010 kom Anttila et al med en assosiasjonsstudie som viste at allelet rs1835740 på kromosom 8q22.1 er en genetisk risikofaktor for migrene med aura (63). Rs1835740 er lokalisert mellom to gener involvert i glutamathomeostase, PGCP og MTDH, og man kan da tenke seg at dette området inneholder elementer som kan regulere disse genene, og at glutamathomeostase utgjør en del av patofysiologien bak migrene. MTDH nedregulerer SLC1A2, et gen som koder for en glutamattransportør i hjernen (63). Senere er flere loci assosiert med migrene (uavhengig av aura) blitt identifisert gjennom GWA studier, blant annet PRDM16, TRPM8 og LRP1 (64). I 2012 kom en genomvid assosiasjonsstudie som identifiserte de første fire loci som er assosiert med migrene uten aura, MEF2D, PHACTR1, ASTN2 og nær TGFBR2 (65). I kjølvannet av disse GWA-studiene, er det etablert et større konsortium (Migraine Genetics Meta-analysis Consortium) som har samlet data fra 24000 migrenetilfeller og 98000 kontroller for en omfattende GWA metaanalyse, og denne analysen vil

forhåpentligvis kaste ytterligere lys over hvilke genetiske varianter som kan forårsake migrene.

OPPSUMMERING/DISKUSJON

Årsakene til aura ved migrene er flere og usikre, men flere studier av rCBF med ulike metoder viser at aura mest sannsynlig er forårsaket av cortical spreading depression, CSD (66, 67), først omtalt av fysiologen Leão i 1944 (66). Hva som fører til CSD er imidlertid et annet spørsmål. Flere patofysiologiske mekanismer er blitt foreslått, blant annet at kalium har en sentral rolle. Ved CSD oppstår det et overskudd av kalium fra den kortikale overflaten i hjernen, og samtidig øker Na^+ , Ca^{2+} og Cl^- netto inne i nervecellene, mens konsentrasjonen av disse reduseres på den kortikale overflaten (17). Ved å øke ekstracellulært kalium kan man altså indusere CSD. Det er også vist at det med CSD følger en kalsiumbølge gjennom astrocyttene, men hvilken konkret rolle kalsium spiller er ikke fullstendig forstått (18).

CSD fører mest sannsynlig til aura, men det er stilt spørsmål ved sammenhengen mellom aura og hodepine, og om det kan være slik at CSD eller aura kan føre nociseptiv smerte og hodepine, og om CSD er en forutsetning for både aura og hodepine. Ved å anvende immunohistokjemi, ved å se på ekspresjonen av c-fos-proteinet, kan en si noe om aktivitet i nerveceller (68). Det er vist at induert CSD kan aktivere det trigeminocervikale hjernestammekomplekset hos rotter, deretter føres signalene videre til talamus og storhjernen, hvor opplevelsen av smerte finner sted, og dette funnet støtter teorien om nevrogen inflammasjon (69). Bolay et al fant senere en sammenheng mellom migreneaura og hodepine ved å vise at CSD ved migrene med visuell aura aktiverer trigeminovaskulære afferenter (70), og at dette gjennom sentrale og perifere refleksmekanismer fører til inflammasjon i de smertesensitive hjernehindene, og dermed fører til hodepine (71). Andre har på den annen side satt store spørsmålstegn ved sammenhengen mellom CSD, aura og hodepine. Det er en bred aksept for at CSD fører til aura, og flere studier har vist dette med ulike teknikker (66, 72). Wolthausen bestrider ikke dette, men peker på flere kliniske grunner til at teorien om aura som en forutsetning for migrenehodepine har flere hull: Profylaktiske medikamenter kan bedre og fjerne aura uten å ha noen effekt på hodepinen, mer enn 2/3 av migrenepasienter lider av migrene uten aura, og aura ved migrene kan inntreffe under hodepine og etter (73). I tillegg opplever enkelte

pasienter isolert aura uten hodepine, og mange pasienter kan ha bilateral hodepine, hvor CSD er begrenset til en hemisfære og ikke sprer seg til den kontralaterale siden (73). Eksperimenter med rotter har også vist at disse ikke opplever smerte ved CSD (74), og at CSD hos rotter ikke endrer neuronal aktivitet eller mekanisk eller termal sensitivitet hos nevroner i dura mater (75).

Hva angår migrenehodepine, står teorien om nevrogen inflammasjon sentralt. Ganglion trigeminale gir opphav til fibre som innerverer blodkar i hjernen, og disse inneholder substans P og calcitonin gen-relatert peptid (CGRP), som frigjøres når ganglion trigeminale blir stimulert. CGRP er den mest potente vasodilatortransmitteren, og når denne frigjøres, fører dette sannsynligvis til en hyperpolarisering gjennom kalsiumkanaler (30). Aktivering av trigeminale afferenter fører til at smertesignaler føres til talamus og deretter storhjernen, og her inntreffer opplevelsen av smerte (31). Utslipp av et annet peptid, substans P, fører til dilatasjon av blodkar, plasmaekstravasjon og inflammasjon, og dette kan føre til hodepine (76).

Diskusjonen rundt årsakene til migrene har pågått i mange tiår, og pågår ennå. Det er uenighet rundt betydningen av vaskulære faktorer som årsak til migrenehodepine, og om migrene er en sykdom med opphav i sentralnervesystemet eller ikke. Goadsby avviser den vaskulære migreneteorien (77), og understreker at migrene er tilstand som inntreffer sentralt (78). Ashina peker imidlertid på at vaskulære endringer har en viktig rolle ved migrene, og at en ikke kan avvise vaskulære faktorer ved migrene med mindre disse er forstått fullt ut (16).

Videre har genetiske studier også bidratt til teoriene rundt årsakene til migrene, og studier har vist at det er en betydelig genetisk komponent i etiologien for migrene, spesielt for migrene med aura (52, 53). Ved den sjeldne migreneformen famililær hemiplegisk migrene, FHM, er det vist at genmutasjoner fører til endringer i ionekanaler (55). Tidligere har man antatt at disse funnene kan tyde på at vanlige former for migrene også kan være ionopatier (58, 79), men studier av nyere dato tyder på at variasjoner i gener som koder for ionetransport ikke spiller noen større rolle når det gjelder vanlige former for migrene (80). Genomvide assosiasjonsstudier har bidratt til å kaste lys over hvilke genetiske varianter som er assosiert med migrene. Etableringen av en omfattende GWA metaanalyse vil sannsynligvis føre til ytterligere

identifisering av hvilke genetiske variasjoner som kan føre til migrene, og forhåpentligvis medføre oppfølgningsstudier som kan forklare de genetiske mekanismene bak denne sykdommen.

Litteraturliste

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
2. Stovner LJ, Gjerstad L, Gilhus NE, Storstein A, Zwart JA. Cost of disorders of the brain in Norway. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010(190):1-5.
3. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 Apr;13(4):333-45.
4. Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt T, Dietrichs E, Enström K. Nevrologi og nevrokirurgi: fra barn til voksen : undersøkelse, diagnose, behandling. Høvik: Vett & viten; 2010.
5. Olesen J. The Classification and diagnosis of headache disorders. Oxford: Oxford University Press; 2005.
6. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(5):691-3.
7. Alstadhaug KB, Stovner LJ. Migreneboken: en medisinsk og kulturhistorisk innføring. Bergen: Fagbokforl.; 2011.
8. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994 Feb;117 (Pt 1):199-210.
9. Brennan KC, Romero Reyes M, Lopez Valdes HE, Arnold AP, Charles AC. Reduced threshold for cortical spreading depression in female mice. *Ann Neurol*. 2007 Jun;61(6):603-6.
10. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin*. [Review]. 2009 May;27(2):335-60.
11. Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, Upton N, Parsons AA. SB-220453, a potential novel antimigraine agent, inhibits nitric oxide release following induction of cortical spreading depression in the anaesthetized cat. *Cephalalgia*. 2000 Mar;20(2):92-9.
12. Smith MI, Read SJ, Chan WN, Thompson M, Hunter AJ, Upton N, et al. Repetitive cortical spreading depression in a gyrencephalic feline brain: inhibition by the novel benzoylamino-benzopyran SB-220453. *Cephalalgia*. 2000 Jul;20(6):546-53.
13. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Mechanically-induced cortical spreading depression associated regional cerebral blood flow changes are blocked by Na⁺ ion channel blockade. *Brain Res*. 2008 Sep 10;1229:27-36.
14. Felleskatalogen over farmasøytiske spesialpreparater registrert i Norge: 2011: Felleskatalogen; 2011.
15. Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Cortical spreading depression-associated cerebral blood flow changes induced by mechanical stimulation are modulated by AMPA and GABA receptors. *Cephalalgia*. 2010 May;30(5):519-27.
16. Ashina M. Vascular changes have a primary role in migraine. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):428-30.
17. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev*. 2001 Jul;81(3):1065-96.

18. Peters O, Schipke CG, Hashimoto Y, Kettenmann H. Different mechanisms promote astrocyte Ca²⁺ waves and spreading depression in the mouse neocortex. *J Neurosci*. 2003 Oct 29;23(30):9888-96.
19. Basarsky TA, Duffy SN, Andrew RD, MacVicar BA. Imaging spreading depression and associated intracellular calcium waves in brain slices. *J Neurosci*. 1998 Sep 15;18(18):7189-99.
20. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990 Dec;28(6):791-8.
21. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):643-53.
22. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia*. 2008 May;28(5):531-40.
23. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol*. 2010 Feb;67(2):221-9.
24. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2009;339:b3914.
25. Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):504-11.
26. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia*. 2009 Sep;29(9):987-96.
27. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009 May 26;72(21):1864-71.
28. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):614-20.
29. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol*. 2010 Mar;9(3):309-17.
30. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999 Feb;19(2):115-27.
31. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003 May;4(5):386-98.
32. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1104-10.
33. Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*. 2008 Aug;131(Pt 8):2192-200.
34. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*. 2008 Mar;28(3):226-36.
35. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, Kruuse C, Olesen J, Ashina M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain*. 2009 Jan;132(Pt 1):16-25.

36. Aguggia M. Allodynia and migraine. *Neurol Sci.* 2012 May;33 Suppl 1:S9-11.
37. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol.* 2000 May;47(5):614-24.
38. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain.* 2000 Aug;123 (Pt 8):1703-9.
39. Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician.* 2005 Jul;8(3):277-90.
40. Panconesi A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain.* 2008 Oct;9(5):267-76.
41. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009;60:355-66.
42. Rang HP, Dale MM. Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
43. Brodal P. Sentralnervesystemet. Oslo: Universitetsforl.; 2007.
44. Wilson MA, Molliver ME. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: regional distribution of axon terminals. *Neuroscience.* 1991;44(3):537-53.
45. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part I. *Headache.* 2006 Jan;46(1):3-23.
46. Brown RE, Sergeeva OA, Eriksson KS, Haas HL. Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *J Neurosci.* 2002 Oct 15;22(20):8850-9.
47. Dahlof C. Integrating the triptans into clinical practice. *Curr Opin Neurol.* 2002 Jun;15(3):317-22.
48. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia.* 2002 Oct;22(8):633-58.
49. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning P, Larsson HB, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol.* 2011 Apr;69(4):635-45.
50. Ferrari MD, Farkkila M, Reuter U, Pilgrim A, Davis C, Krauss M, et al. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan--a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia.* 2010 Oct;30(10):1170-8.
51. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Bmj.* 1995 Aug 26;311(7004):541-4.
52. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol.* 1999 Oct;46(4):606-11.
53. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neuro.* 1999 Feb;45(2):242-6.
54. Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet.* 1993 Sep;5(1):40-5.

55. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol.* 2007 Jun;6(6):521-32.
56. van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA, Cesetti T, et al. A *Cacna1a* knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron.* 2004 Mar 4;41(5):701-10.
57. Tottene A, Conti R, Fabbro A, Vecchia D, Shapovalova M, Santello M, et al. Enhanced Excitatory Transmission at Cortical Synapses as the Basis for Facilitated Spreading Depression in *CaV2.1* Knockin Migraine Mice. *Neuron.* 2009;61(5):762-73.
58. May A, Ophoff RA, Terwindt GM, Urban C, van Eijk R, Haan J, et al. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet.* 1995 Nov;96(5):604-8.
59. de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet.* 2009 Jul;126(1):115-32.
60. Borroni B, Brambilla C, Liberini P, Rao R, Archetti S, Gipponi S, et al. Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. *J Headache Pain.* 2005 Sep;6(4):182-4.
61. Marziniak M, Mossner R, Schmitt A, Lesch KP, Sommer C. A functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura. *Neurology.* 2005 Jan 11;64(1):157-9.
62. Schurks M, Rist PM, Kurth T. 5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2010 Nov;30(11):1296-305.
63. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet.* 2010 Oct;42(10):869-73.
64. Chasman DI, Schurks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet.* 2011 Jul;43(7):695-8.
65. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet.* 2012 Jul;44(7):777-82.
66. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Apr 10;98(8):4687-92.
67. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol.* 1981 Apr;9(4):344-52.
68. Morgan JI, Curran T. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes *fos* and *jun*. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14:421-51.
69. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci.* 1993 Mar;13(3):1167-77.
70. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002 Feb;8(2):136-42.
71. Iadecola C. From CSD to headache: a long and winding road. *Nat Med.* 2002 Feb;8(2):110-2.

72. Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, Tepley N, Welch KM. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol*. 2001 Nov;50(5):582-7.
73. Wolthausen J, Sternberg S, Gerloff C, May A. Are cortical spreading depression and headache in migraine causally linked? *Cephalalgia*. 2009 Feb;29(2):244-9.
74. Koroleva VI, Bures J. Rats do not experience cortical or hippocampal spreading depression as aversive. *Neurosci Lett*. 1993 Jan 12;149(2):153-6.
75. Ebersberger A, Schaible HG, Averbeck B, Richter F. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? *Ann Neurol*. 2001 Jan;49(1):7-13.
76. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol*. 1984 Aug;16(2):157-68.
77. Goadsby PJ. The vascular theory of migraine--a great story wrecked by the facts. *Brain*. 2009 Jan;132(Pt 1):6-7.
78. Goadsby PJ, Akerman S. The trigeminovascular system does not require a peripheral sensory input to be activated--migraine is a central disorder. Focus on 'Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system'. *Cephalalgia*. 2012 Jan;32(1):3-5.
79. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996 Nov 1;87(3):543-52.
80. Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M, Alakurtti K, Anttila V, Farkkila M, et al. A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Hum Mol Genet*. 2008 Nov 1;17(21):3318-31.